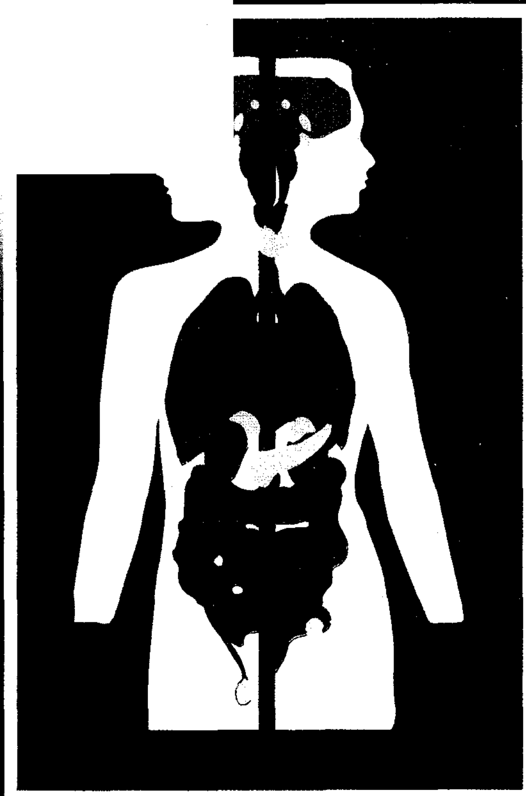
ISSN 0375-9660





НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2.2008
Том 54

16. *Hurwitz Eller N., Netterström B., Hansen A. M.* // Atherosclerosis. — 2001. — Vol. 159, N 1. — P. 175—185.
17. *Kiess W., Meidert A., Dressendorfer R. A.* et al. // Pediatr. Res. — 1995. — Vol. 37, N 2. — P. 502—506.
18. *Kirschbaum C., Hellhammer D. H.* // Psychoneuroendocrinology. — 1994. — Vol. 77, N 19. — P. 313—333.
19. *Lipson S. F., Ellison P. T.* // Hum. Biol. — 1989. — Vol. 117, N 1. — P. 249—255.
20. *Lo M. S., Neg M. L., Azmy B. S., Khalid B. A.* // Singapore Med. J. — 1992. — Vol. 33, N 6. — P. 170.
21. *Neudeck P., Jacoby G. E., Florin I.* // Physiol. Behav. — 2001. — Vol. 72, N 1—2. — P. 93—98.
22. *Picori Gilardi F.* // Abstracts 12-th Meeting of the European NeuroEndocrine Association. — Athens, 2006. — Vol. 5. — Suppl. 1. — P. 25.
23. *Pruessner J. C., Wolf O. T., Hellhammer D. H.* et al. // Life Sci. — 1997. — Vol. 61, N 3. — P. 2539—2549.
24. *Reimondo G., Allosino B.* et al. // Abstracts 12-th Meeting of the European NeuroEndocrine Association. — Athens, 2006. — Vol. 5. — Suppl. 1. — P. 73.
25. *Samunkova K., Vondra K., Hampl R.* // Endocrine Abstracts, 8-th European Congress of Endocrinology. — Glasgow, 2006. — Vol. 11. — P. 34—35.
26. The Science of Self-Report: Implications for Research and Practice / Eds A. Stone et al. — 2000. — P. 277—296.
27. *Smyth J., Ockenfels M. C., Porter L.* et al. // Psychoneuroendocrinology. — 1998. — Vol. 23, N 4. — P. 353—373.
28. *Trilck M., Flitsch J., Lüdecke D. K.* et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2005. —Vol. 113, N 4. — P. 225—230.
29. *Van Eck M, Berkhof H.,Nicolson N., Sulon J.* // Psychosom. Med. — 1996. — Vol. 58, N 3. — P. 447—458.
30. *Viardot A., Huber P., Puder J. J.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 10. — P. 5730—5736.
31. *Walker R.* Fetal Book "Immunoassay's of steroid in saliva". — Cardiff, 1982. — P. 308.
32. *Whembolua G. L., Granger D. A., Singer S.* et al. // Horm. Behav. — 2006. — Vol. 49, N 4. — P. 478—483.
33. *Yaneva M., Mosnier-Pudar H., Dugué M. A.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 7. — P. 3345—3351.

Поступила 06.04.07



УДК 616.681-008.64-053.1-092

*А. Н. Шандин, А. Н. Тюльпаков*

# ГЕНЕТИКА ИЗОЛИРОВАННОГО ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. И. И. Дедов) Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ, НИИ детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова)

Гипогонадотропный гипогонадизм (ГГ), или гонадотропная недостаточность, — полная или частичная недостаточность функции половых желез в результате нарушения секреции ЛГ и ФСГ гипофизом. Он характеризуется низким уровнем гонадотропинов и половых стероидов плазмы.

Врожденный ГГ может быть изолированным или сочетаться с дефицитом других гормонов. Кроме того, ГГ часто наблюдается при некоторых синдромах, включающих и другие дефекты развития. Выделяют изолированный ГГ с аносмией (синдром Кальмана) и ГГ без нарушения обоняния (идиопатический — ИГГ). Генетически изолированный ГГ очень гетерогенен. Первыми были обнаружены мутации генов *KAL1* при синдроме Кальмана и гена *GNRHR*, кодирующего рецептор гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) при идиопатической форме. Однако они объясняют далеко не все случаи заболевания [57]. Недавно были открыты новые гены (*FGFR1* — fibroblast growth factor receptor 1, *NELF* — Nasal Embrionic Luteinizing Hormone-releasing hormone Factor, *GPR54* — G protein-coupled receptor 54), дефекты которых приводят к гипогонадизму, а также получены данные о молекулярных механизмах, лежащих в основе развития и функционирования репродуктивной оси (табл. 1, рис. 1). В отдельную группу можно также выделить гипогонадизм при дефиците какого-то одного из гонадотропинов, обусловленный мутациями генов, кодирующих β-субъединицы ЛГ или ФСГ.

В патогенезе ИГГ, протекающего с сочетанным дефицитом ЛГ и ФСГ, ключевую роль играет ГнРГ

Таблица 1

**Классификация врожденного ГГ**

| Изолированный ГГ | ГГ, сочетающийся с другими эндокринными нарушениями и синдромами |
|---|---|
| ИГГ с аносмией (синдром Кальмана): | Гипопитуитаризм (*PROP1*) |
| KAL1 (KAL1, Х-сцепленный, классический) | Септооптическая дисплазия (*HESX1*) |
| KAL2 (FGFR1, аутосомно-доминантный) | Врожденная гипоплазия надпочечников (*DAX1*) |
| KAL3 (NELF?? и другие аутосомные гены) | Дефицит лептина (*LEP*) |
| ИГГ без аносмии: | Резистентность к лептину (*LEPR*) |
| GPR54 | Дефицит прогормонконвертазы (*PC1*) |
| дефект рецептора ГнРГ (*GNRHR*); | Синдром Прадера—Вилли |
| идиопатический | Синдром Лоуренса—Муна |
| Изолированная недостаточность ЛГ и ФСГ | Синдром Барде—Бидля |
| Изолированная недостаточность ЛГ: | |
| идиопатическая (гипоталамической природы) | |
| дефект β-субъединицы ЛГ (LHB) | |
| Изолированная недостаточность ФСГ: | |
| идиопатическая (гипоталамической природы) | |
| дефект β-субъединицы ФСГ (FSHB) | |

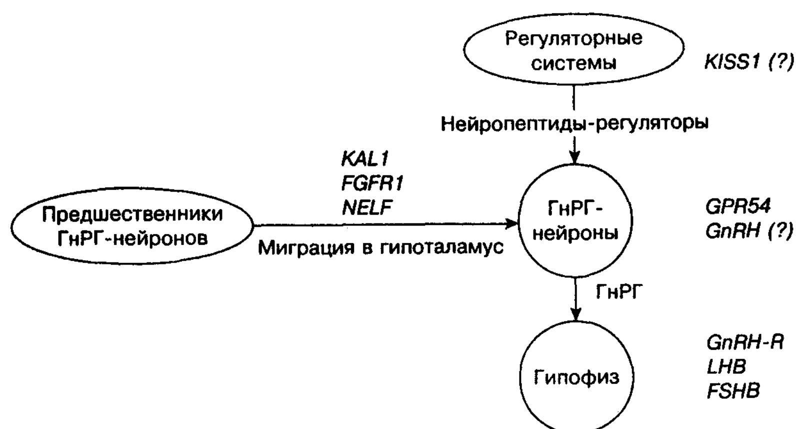



Рис. 1. Гены, вовлеченные в регуляцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

гипоталамуса, индуцирующий секрецию гонадотропинов гипофизом. Нарушение функции ГнРГ (и как следствие гипогонадизм) может быть результатом нарушения миграции нейронов, дефектов синтеза и секреции ГнРГ или инактивирующих мутаций гена ГнРГ-рецептора (GnRH-R) (см. рис. 1).

Клинически ГГ характеризуется задержкой или полным отсутствием полового созревания, слабым развитием вторичных половых признаков и нарушением фертильности.

Признаки гипогонадизма у мужчин — крипторхизм, микропенис, маленький размер яичек (до 4 мл), редкое лобковое оволосение или его полное отсутствие, евнухоидный habitus, гинекомастия (редко), азооспермия. У женщин гипогонадизм проявляется слабым развитием молочных желез, редким лобковым оволосением или его отсутствием, нарушениями менструального цикла (вплоть до аменореи) и бесплодием. У всех больных отмечается задержка костного возраста. Длительный гипогонадизм приводит к бесплодию и остеопорозу.

В гормональном анализе при ГГ наблюдается снижение уровня ЛГ, ФСГ и половых стероидов.

С помощью экзогенного введения ГнРГ можно определить уровень поражения (ГнРГ-тест). Так, при гипоталамическом уровне поражения введение ГнРГ приводит к повышению концентрации ЛГ и ФСГ в плазме, поскольку функция ГнРГ-рецептора гипофиза сохранена. При поражении на уровне гипофиза, напротив, ГнРГ-тест отрицательный и характеризуется отсутствием реакции гонадотропинов на введение люлиберина.

*Синдром Кальмана (KS, ольфактогенитальная дисплазия de Morsier)* — сочетание изолированного ГГ и аносмии (гипосмии). При этом синдроме часто встречаются и другие пороки развития.

Гипогонадизм при синдроме Кальмана связан с недостаточностью ГнРГ в результате нарушения эмбриональной миграции ГнРГ-синтезирующих нейронов. Вследствие этого нарушается секреция ЛГ и ФСГ гипофизом, что приводит к отсутствию сперматогенеза и синтеза тестостерона. ГнРГ-нейроны, как и ольфакторные нейроны, происходят из обонятельной плакоды (утолщения эктодермы), расположенной за пределами мозга, и затем в процессе эмбриогенеза мигрируют в мозг. В процессе эмбриогенеза аксоны обонятельных нейронов проникают через решетчатую пластинку и растут по направлению к обонятельным луковицам (так называемый направленный рост аксонов). ГнРГ-нейроны движутся вдоль этих аксонов, тесно с ними контактируя, пока не достигнут места своей окончательной локализации в гипоталамусе. В этом процессе участвуют молекулы клеточной адгезии NCAM (neural cell adhesion molecule), обеспечивающие необходимый контакт, а также многочисленные внутри- и внеклеточные регуляторы направленного роста аксонов (продукты генов *KAL1, FGFR1, NELF*). Точный механизм миграции и взаимодействия этих факторов неизвестен.

Аносмия связана с отсутствием или гипоплазией обонятельных луковиц. Ее патогенез при синдроме Кальмана объясняет гипотеза, выдвинутая C. Dode в 2004 г. [14]. Вскоре после первого контакта обонятельных аксонов с передним отделом конечного мозга (telencephale rostral) (в течение 6-й недели эмбрионального развития) прилегающие к окончаниям аксонов клетки нейроэпителия прекращают митотический цикл и дифференцируются в нейробласты в присутствии фактора роста фибробластов (ФРФ) и аносмина-1, в то время как отдаленные от окончаний аксонов клетки продолжают делиться. Именно это локальное снижение клеточной пролиферации приводит к выпячиванию первичных обонятельных луковиц. Этот ранний этап морфогенеза обонятельных луковиц нарушается при синдроме Кальмана в результате отсутствия рецептора ФРФ-1 (KAL2) или аносмина-1 (KAL1) [14] (рис. 2).

Синдром клинически и генетически гетерогенен. Различают семейные формы болезни с Х-сцепленным (KAL1) (мутации гена *KAL1*), аутосомно-доминантным (KAL2) (мутации гена *FGFR1*) и аутосомно-рецессивным (KAL3) типом наследования, а также (чаще) спорадические случаи.

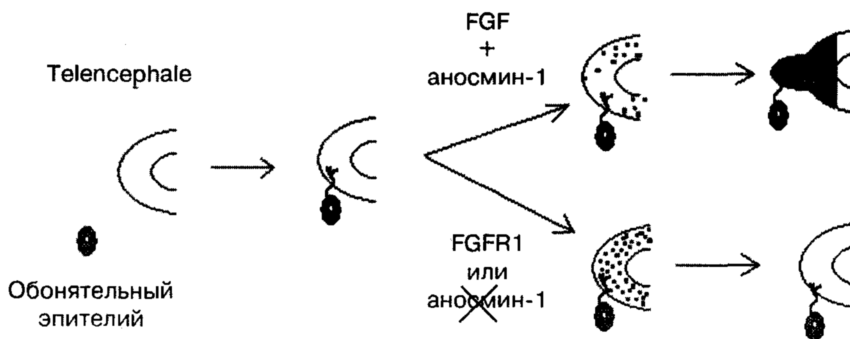



Рис. 2. Патогенез аносмии.




Рис. 3. Структура аносмина-1.

Мутацией генов *KAL1* и *FGFR1* объясняются лишь около 20% спорадических и 25% всех семейных случаев синдрома Кальмана [13, 56]. Большинство же, по-видимому, обусловлены дефектами аутосомных генов [46].

Частота болезни в 3—5 раз выше у мужчин (1:8—10 тыс). Возможное объяснение этому — предположение о функциональном взаимодействии аносмина-1 и рецептора ФРФ-1. У женщин ген *KAL1* частично избегает Х-инактивации (феномен "Escape"), так как одна Х-хромосома интактна. Соответственно у них синтезируется какое-то количество аносмина-1, достаточное для активации рецептора ФРФ-1 и, таким образом, женщина, имеющая дефект гена, остается клинически здоровой [13, 14].

*Клиническая картина синдрома Кальмана.* Клинически синдром Кальмана проявляется аносмией и ГГ разной степени выраженности.

Аносмия обусловлена аплазией или гипоплазией обонятельных луковиц и проявляется в виде неспособности ощущать запахи. У некоторых гетерозиготных женщин может наблюдаться частичная или полная аносмия. Кроме того, может быть изолированная аносмия без гипогонадизма. Определить аносмию можно с помощью субъективных и объективных методов. К субъективным можно отнести жалобы пациента на слабое обоняние или его отсутствие. К объективным методам относятся специальные обонятельные тесты [8] и визуальное определение аплазии/гипоплазии обонятельных луковиц с помощью магнитно-резонансной томографии.

При синдроме Кальмана отмечается разная степень гипогонадизма и аносмии, даже в пределах одной семьи, а также неполная пенентрантность в семьях, в которых болезнь наследуется аутосомно-доминантно. Так, в одной и той же семье можно наблюдать изолированный ГГ без аносмии, синдром Кальмана и изолированную аносмию без гипогонадизма.

Таблица 2

**Симптомы и пороки развития, часто встречающиеся при синдроме Кальмана**

| KAL1 (Х-сцепленный) | KAL2 (аутосомно-доминантный) | KAL3 (аутосомно-рецессивный) |
|---|---|---|
| Односторонняя агенезия почек<br>Синкинезия рук<br>Атаксия<br>Высокое готическое небо<br>Деформация стопы | Расщелина губы и неба<br>Множественная агенезия зубов<br>Синкинезия рук<br>Умственная отсталость<br>Атрезия хоан<br>Врожденный порок сердца<br>Нейросенсорная тугоухость<br>Низкорослость | Дефекты сращения срединной линии<br>Расщелина губы и неба<br>Гипертелоризм глаз<br>Односторонняя агенезия почек |

Другой особенностью синдрома Кальмана, отличающей его от ИГГ, является его частое сочетание с разнообразными пороками развития (табл. 2).

*KAL1 (классический, Х-сцепленный синдром Кальмана)* обусловлен мутациями в гене *KAL1.*

Ген *KAL1* (прежние названия — *KAL, KALIG, ADMLX*) расположен на Xp22.3, состоит из 14 экзонов и кодирует гликопротеин аносмин, состоящий из 680 аминокислотных остатков.

Описаны многочисленные и разнообразные точечные мутации и делеции всего гена и отдельных его экзонов [1, 5, 13, 16, 18, 20, 28, 36, 37, 40, 41, 45—48, 53, 56, 63]. Кроме того, обнаружены делеции области Xp22.3, затрагивающие, помимо гена *KAL1,* и другие гены, расположенные в пределах этой области (например, ген *STS*), что является причиной так называемого синдрома генных последовательностей, в данном случае — сочетания синдрома Кальмана и ихтиоза.

*Структура аносмина-1* (рис. 3). N-конец аносмина содержит сигнальный пептид и область, богатую остатками цистеина, внутри которой находится так называемый WAP-домен (whey acidic protein), состоящий приблизительно из 50 аминокислотных остатков, аналогичный домену, найденному у ингибиторов протеазы, но такая протеазная активность остается гипотетической для аносмина-1 (как, впрочем, и для WAP-домена).

С-конец содержит 4 последовательных повтора фибронектина 3-го типа, найденных в NCAM. Замыкает молекулу короткий фрагмент, богатый основными аминокислотами и гистидином [14].

При мутациях гена *KAL1* происходит нарушение структуры аносмина, затрагивающие как WAP-домен, так и повторы фибронектина 3-го типа (рис. 4).

Клинически мутации гена *KAL1* проявляются в виде сочетания ГГ и аносмии. Из пороков развития при KAL1 часто встречаются односторонняя агенезия (аплазия) почек, синкинезия рук, атаксия, высокое готическое небо, деформация стопы.

Тип наследования — Х-сцепленный.

*KAL2 (аутосомно-доминантный синдром Кальмана)* обусловлен мутациями в гене *FGFR1.*

Ген расположен на 8p11.2—12, состоит из 18 экзонов и кодирует гликопротеин-рецептор ФРФ-1, состоящий из 822 аминокислотных остатков.

На сегодняшний день описано 35 инактивирующих мутаций гена *FGFR1* при синдроме Кальмана

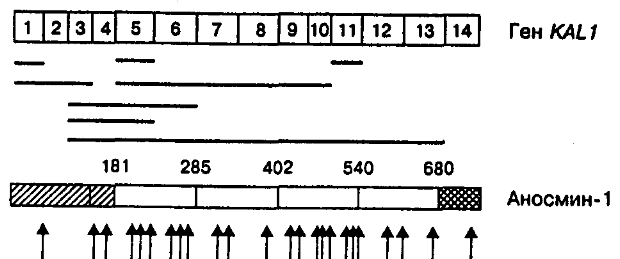



Рис. 4. Мутации гена *KAL1.*

[1, 13, 17, 26, 28, 51, 56, 65] — 28 миссенс- и нонсенс-мутаций, 3 микроделеции, 2 микровставки и 2 сплайсинг-мутации (табл. 3). Кроме того, инактивирующие мутации гена *FGFR1* могут проявляться только изолированным ГГ без аносмии, в сочетании с пороками развития или без них [17, 26, 51, 65].

Активирующие мутации гена *FGFR1* вызывают краниосиностоз (синдром Пфейфера) [44, 54].

Клинически KAL2 проявляется ГГ и аносмией. Пороки развития, особенно характерные для мутаций гена *FGFR1*, объясняются тем, что рецептор ФРФ-1 участвует в процессе формирования и развития этих органов и тканей. Наиболее часто это расщелина губы и неба, множественная агенезия зубов, синкинезия рук, а также умственная отсталость, атрезия хоан, врожденный порок сердца, нейросенсорная тугоухость, низкорослость (см. табл. 3).

*Структура рецептора ФРФ-1* (рис. 5). Рецептор ФРФ-1 — мембранный рецептор, активен в виде димера, тогда как в виде мономера неактивен. Внеклеточный регион, который фиксирует лиганд ФРФ, включает 3 области (домена), содержащих 3 типа иммуноглобулинов (Ig I, Ig II и Ig III). Между первыми двумя вставляется модуль, очень богатый кислотными остатками (кислотный регион), роль которого состоит в том, чтобы мешать спонтанной активации рецептора в отсутствие лиганда. Внутриклеточный регион включает 2 домена тирозинкиназы. 3-компонентный молекулярный комплекс из ФРФ, рецептора ФРФ-1 и протеогликана гепаран сульфата необходим для димеризации рецептора, за которой следует активация тирозинкиназы в результате аутофосфорилирования (P) остатков тирозина (Y) во внутриклеточном регионе [14].

Таблица 3

**Инактивирующие мутации гена *FGFR1***

| Мутация | Экзон/интрон | Характер мутации | Пороки развития, ассоциированные с синдромом Кальмана | Автор |
|---|---|---|---|---|
| G48S | 3 | Спорадическая | ИГГ без аносмии | E. Trarbach [65] |
| G97D | 3 | " | — | C. Dode [13] |
| Y99C | 3 | " | — | C. Dode [13] |
| 303—304insCC | 3 | " | — | C. Dode [13] |
| V1021 | 3 | " | — | J. Albuisson [1] |
| S107X | 3 | " | Пороки почек, синкинезия рук, расщелина неба, агенезия зубов | N. Sato [56] |
| D129A | | " | — | J. Albuisson [1] |
| A167S | 5 | " | Расщелина неба, агенезия corpus callosum, односторонняя потеря слуха, сращение 4 и 5 метакарпальных костей | C. Dode [13] |
| C178S | 5 | " | Пороки развития лица (двусторонняя полная расщелина губы и неба, единственный резец, гипоплазия правой нижней челюсти, гипертелоризм, билатеральная агенезия наружного уха, кондуктивная тугоухость, укорочение правого пальца стопы) + ИГГ без аносмии | C. Lambe [26] |
| G237S | | " | Синдром Кальмана или ИГГ без аносмии | N. Pitteloud [51] |
| L245P | 6 | " | Расщелина губы и неба | E. Trarbach [65] |
| R250W | 7 | Семейная | Атаксия, умственная отсталость, эпилепсия | E. Trarbach [65] |
| V273M | 7 | Спорадическая | — | J. Albuisson [1] |
| C277Y | 7 | " | — | C. Dode [13] |
| IVS7-1G → A | 7 | Семейная | Множественная агенезия зубов | C. Dode [13] |
| A343V | 8 | " | — | E. Trarbach [65] |
| 1093—1094delAG | | Спорадическая | — | J. Albuisson [1] |
| P366L | 9 | Семейная | Ожирение, нарушение сна | E. Trarbach [65] |
| A520T | | Спорадическая | — | J. Albuisson [1] |
| V607M | 13 | Семейная | Синкинезия рук | C. Dode [13] |
| 1836—1837insT | 13 | Спорадическая | — | J. Albuisson [1] |
| 1852—1853delAA | 13 | Семейная | Cubitus valgus | E. Trarbach [65] |
| R622X | 14 | " | Расщелина губы и неба или изолированная аносмия | C. Dode [13] |
| R622Q | 14 | " | ИГГ без аносмии, расщелина неба, агенезия зубов | I. Guemas [16] |
| 1970—1971delCa | 14 | " | — | C. Dode [13] |
| W666R | 15 | Спорадическая | Расщелина неба | C. Dode [13] |
| Q680X | 15 | " | ИГГ без аносмии, расщелина губы и неба | N. Pitteloud [51] |
| IVS15 + 1G → A | Intron 15 | " | — | C. Dode [13] |
| M719 | 16 | " | — | C. Dode [13] |
| P722S | 16 | Семейная | Расщелина губы, синкинезия рук или изолированная аносмия или ИГГ | E. Trarbach [65] |
| N724K | | Спорадическая | ИГГ или аносмия | N. Pitteloud [51] |
| Y730X | | " | — | J. Albuisson [1] |
| P745S | 17 | " | Пороки почек, синкинезия рук, расщелина неба, агенезия зубов | N. Sato [56] |
| P772S | 18 | " | Расщелина неба, односторонее отсутствие хрящей носа, колобома радужки | C. Dode [13] |
| V795I | 18 | Семейная | Синкинезия рук | E. Trarbach [65] |

Примечание. Прочерк — порок отсутствует.

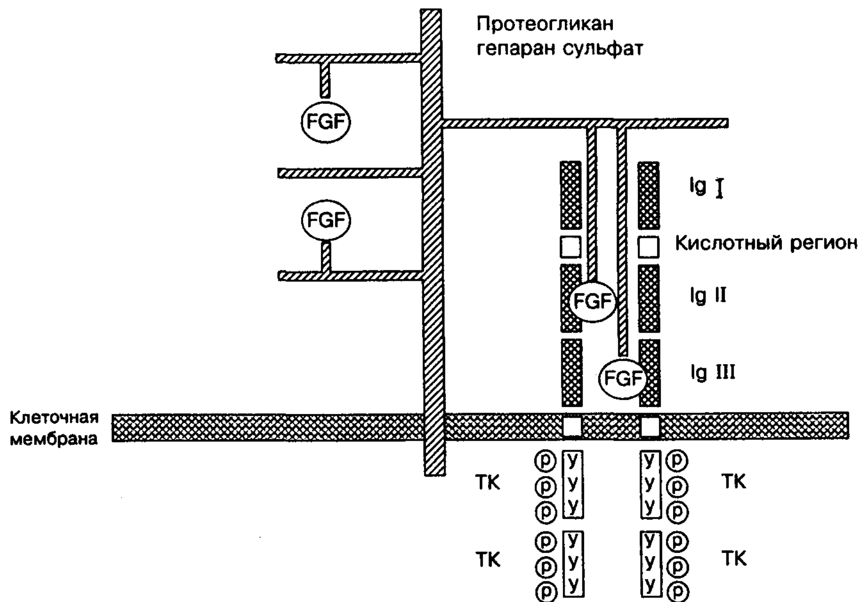



Рис. 5. Активация рецептора ФРФ-1 лигандом ФРФ в присутствии протеогликана гепаран-сульфата.

*ТК* — тирозинкиназа.

*Функциональное взаимодействие аносмина-1 и рецептора ФРФ-1.* Аносмин-1 и рецептор ФРФ-1 участвуют в процессе эмбриональной миграции ГнРГ-нейронов в гипоталамус и дифференцировке обонятельных луковиц, выступая в роли регуляторов направленного роста аксонов. Мутации кодирующих их генов проявляются в виде синдрома Кальмана. Рецептор ФРФ-1, помимо этого, участвует в процессе формирования и развития тканей и органов. При его повреждении наблюдаются разнообразные пороки развития, часто встречающиеся при синдроме Кальмана. Точный механизм взаимодействия между этими протеинами не известен. Предполагается, что аносмин каким-то образом участвует в передаче сигнала через рецептор ФРФ-1.

Возможно, аносмин своим WAP-доменом связывается с протеогликаном гепаран-сульфатом. Известно, что протеогликан гепаран-сульфат вызывает димеризацию рецепторов ФРФ в присутствии лигандов, что обусловливает активацию функции ТК этих рецепторов. Возможно, также существует прямая связь аносмина-1 и рецептора ФРФ-1, так как недавно показано, что белок NCAM связывается с внеклеточной частью рецептора при помощи своих двух модулей, подобных повторам фибронектина 3-го типа аносмина-1 [14].

*KAL3 (аутосомно-рецессивный синдром Кальмана).* К KAL3 относят все остальные случаи синдрома Кальмана, в которых не обнаружено мутаций генов *KAL1* и *FGFR1.* Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Клинически KAL3 проявляется аносмией и ГГ. Из пороков развития при KAL3 часто наблюдаются дефекты сращения срединной линии (midline cranial fusion defect), расщелина губы и неба, гипертелоризм глаз, односторонняя агенезия почек.

*Ген NELF как причина ИГГ и вероятная причина аутосомно-рецессивного синдрома Кальмана (KAL3).* В 2000 г. P. Kramer и S. Wray обнаружили у мыши новый ген-кандидат аутосомно-рецессивной формы синдрома Кальмана [24]. Новый ген, названный *NELF,* экспрессируется и в ГнРГ-нейронах, и в ольфакторных аксонах. В экспериментах повреждение *NELF* снижает направленный рост аксонов и миграцию ГнРГ-нейронов [25, 69].

Ген *NELF* находится на 9q34.3, состоит из 16 экзонов и кодирует белок, состоящий из 530 аминокислотных остатков.

В 2004 г. K. Miura и соавт. [43] нашли в спорадическом случае ИГГ гетерозиготную миссенс-мутацию (1438A → G) в донорском сайте сплайсинга экзона 15, приводящую к замене треонина на аланин в 480-й позиции (T480A). Аносмии и пороков развития, характерных для синдрома Кальмана, не наблюдалось.

Несмотря на то что при синдроме Кальмана мутаций гена *NELF* пока не обнаружено, экспериментальные данные говорят о его роли в развитии аутосомно-рецессивного синдрома Кальмана (KAL3).

*Идиопатический (нормосмический) ГГ* — другая большая группа изолированного ГГ. Аносмия не характерна. Причина — мутации генов *GPR54* (1—

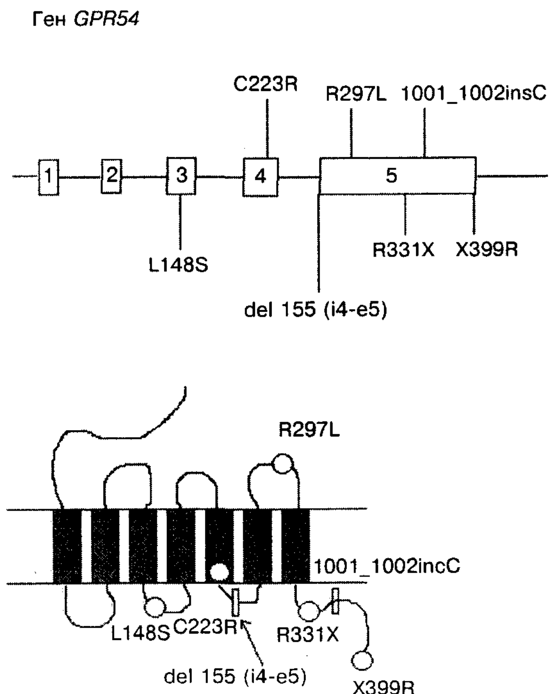



Рис. 6. Мутации *GPR54.*

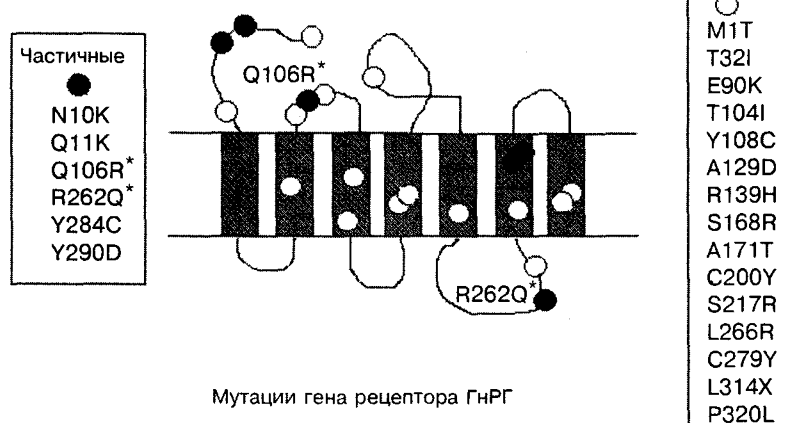



Рис. 7. Мутации рецептора ГнРГ (GnRH-R).

Мутации с полной (○) или частичной (●) потерей функции рецептора. * — наиболее частые мутации.

2%) и GnRHR (40% семейных и 16% спорадических случаев). В остальных случаях причина неизвестна (ИГГ). Некоторые случаи можно объяснить неполной формой синдрома Кальмана (при мутациях генов KAL1, FGFR1, NELF). При этом могут наблюдаться пороки развития, характерные для синдрома Кальмана.

*GPR54*. Рецептор GPR54 (другие названия — AXOR12, hot7t175, KISS1-R) представляет собой G-протеинсцепленный рецептор (GPCR), расположенный на поверхности ГнРГ-нейронов гипоталамуса. Стимуляция рецептора лигандом ведет к высвобождению ГнРГ. Инактивирующие мутации гена GPR54 приводят к ИГГ [11, 27, 59, 60].

Помимо ГнРГ-нейронов, GPR54 широко экспрессируется во многих других органах и тканях, но больше всего в гипоталамусе, гипофизе и плаценте, выполняя какие-то другие, пока еще неизвестные функции.

Ген *GPR54* находится на 19p13.3, состоит из 5 экзонов и кодирует белок, состоящий из 398 аминокислотных остатков.

На сегодняшний день описано 7 различных мутаций гена *GPR54* у больных с ИГГ — 5 точковых, 1 делеция и 1 микровставка (рис. 6). Они наследуются аутосомно-рецессивно, одинаково встречаются у мужчин и у женщин.

Клинически мутации гена *GPR54* проявляются полным гипогонадизмом у мужчин и частичным у женщин. Введение ГнРГ приводит к повышению уровня ЛГ и ФСГ в плазме, так как функция ГнРГ-рецептора гипофиза сохранена. Клинических описаний мутаций *GPR54* пока немного (всего 5 наблюдений).

У пациента из Германии, рожденного от близкородственного брака, с гомозиготной микровставкой (1001_1002 insC) наблюдался ИГГ без аносмии с двусторонним крипторхизмом, задержкой пубертата, низким уровнем тестостерона (3,4 нмоль/л) и слабым ответом гонадотропинов на ГнРГ. Импульсное введение ГнРГ нормализовало уровень тестостерона и индуцировало сперматогенез, достаточный для фертильности [27].

У пациента смешанного турецко-ямайского происхождения с микропенисом и крипторхизмом были выявлены 2 сочетанные гетерозиготные мутации — C223R и R297L. В возрасте 2 мес у него наблюдались неопределяемые уровни гонадотропинов (ЛГ < 0,5 мЕд/мл, ФСГ < 0,5 мЕД/мл) [60].

У 28-летнего афро-американца была также сочетанная гетерозиготность по 2 другим мутациям — R331X и X399R. У него отмечали задержку пубертата, низкие уровни тестостерона и гонадотропинов (ЛГ < 0,5 Ед/л, ФСГ — 3,9 Ед/л, Ts — 1,22 нмоль/л), объем тестикул — 1 мл. С помощью импульсного введения ГнРГ уровень тестостерона повысился до нормальных значений, яички увеличились до 6—8 мл и удалось индуцировать сперматогенез [59].

Делеция гена *GPR54* (del 155 (i4—e5)) была обнаружена в большой близкородственной семье из Франции. У 4 братьев были признаки полного гипогонадизма — маленькие яички (4 мл), редкие волосы на лобке (P3), пенис 7 см, низкие уровни тестостерона, ЛГ и ФСГ, практически не повышающиеся в ходе теста с бусерелином. Все они были невысокого роста (150—152 см), костный возраст отставал от паспортного на 3—6 лет. У их 16-летней сестры наблюдался частичный гипогонадизм — слабое развитие молочных желез и 1 случай менструальноподобного кровотечения. В гормональном анализе — низкие уровни эстрадиола, ЛГ и ФСГ. В то же время в ходе теста с бусерелином концентрация ЛГ повысилась до пубертатных значений. У их гетерозиготной матери менархе было в 16 лет [11].

Гомозиготная L148S-мутация гена *GPR54* была обнаружена в другой большой близкородственной семье арабского происхождения (у 4 мужчин и 2 женщин). У них также наблюдался низкий уровень половых стероидов и гонадотропинов в плазме, чувствительных к импульсному введению ГнРГ. Поводом для обращения к врачу были жалобы на бесплодие [59].

Частота мутаций гена *GPR54* среди больных ИГГ невелика, приблизительно 1—2% всех случаев ИГГ [11, 19, 59].

*Рецептор ГнРГ (GnRH-R)*. ГнРГ (синонимы — luteinzing hormone-releasing hormone, ЛГ-РГ, люлиберин) — ключевая молекула гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Он синтезируется нейронами гипоталамуса и секретируется в импульсном режиме в портальную систему гипофиза. Связывание ГнРГ с высокоаффинными рецепторами гонадотрофов аденогипофиза индуцирует синтез и выброс ЛГ и ФСГ.

ИГГ может развиться либо при нарушении синтеза или секреции ГнРГ гипоталамусом, либо при нарушении функции рецептора ГнРГ.

У человека ген *GnRH* расположен на 8p21-p11.2, состоит из 4 экзонов и кодирует белок, который включает в себя 92 аминокислотных остатка. В результате созревания прогормона образуется дека-

Таблица 4

**Мутации гена *FSHB***

| Мутация | Клиника | Автор |
|---|---|---|
| Val61X/Cys51Gly | У женщин — задержка пубертата и бесплодие | L. Layman [29] |
| Val61X | У мужчин — задержка пубертата и азооспермия, | M. Phillip [49] (у мужчин) |
| | у женщин — задержка пубертата и бесплодие | C. Matthews [38, 39] (у женщин) |
| Tyr76X | У мужчин — азооспермия, у женщин — задержка пубертата и бесплодие | L. Layman [32] |
| Cys82Arg | Азооспермия | G. Lindstedt [34] |

Таблица 5

**Мутации гена *LHB***

| Мутация | Фенотип | Автор |
|---|---|---|
| Ala-3Thr | Вариант ЛГ | Jiang, 2002 |
| Thr8Arg | " " | K. Furui [15] |
| Ile15Thr | " " | K. Furui [15] |
| Gly36Asp | Гипогонадизм | H. Valdes-Socin [66] |
| Gln54Arg | " | J. Weiss [67] |
| Gly102Ser | Бесплодие у женщин | W. Liao [33] |

пептид ГнРГ. После обнаружения делеции гена GnRH у гипогонадной мыши (hpg mouse) [35], ген GnRH считался многообещающим кандидатом для поиска мутаций у больных с ИГГ, однако у человека мутаций этого гена пока не найдено.

Рецептор ГнРГ находится на поверхностной мембране гонадотрофов гипофиза. Он относится к большому семейству G-протеинсвязанных рецепторов (GPCRs). По сравнению с другими G-протеинсвязанными рецепторами, рецептор ГнРГ имеет несколько уникальных признаков. У него отсутствует внутриклеточный С-терминальный домен, а последовательность DRY (аспарагиновая кислота—аргинин—тирозин) в 3-м трансмембранном домене заменена на DRS (аспарагиновая кислота—аргинин—серин). Активация рецептора лигандом приводит к внутриклеточной активации фосфолипазы С и митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK) и регулирует транскрипцию и секрецию гонадотропинов [22].

Ген GnRH-R расположен на 4q21.2, состоит из 3 экзонов, кодирует белок, содержащий 328 аминокислотных остатков. Инактивирующие мутации GnRH-R приводят к изолированному ГГ, одинаково встречаются у мужчин и у женщин и наследуются аутосомно-рецессивно [2—4, 6, 7, 9, 10, 21, 23, 30, 42, 52, 61, 62, 64]. Они найдены в 16% спорадических и 40% семейных случаев изолированного ГГ без аносмии с аутосомно-рецессивным типом наследования [4]. Кроме того, описана гомозиготная мутация гена GnRH-R при синдроме "фертильных евнухов" [50].

К настоящему времени описаны 22 мутации гена *GnRH-R* — 21 миссенс- и нонсенс-мутация и 1 сплайсинг-мутация экзонов 1 и 3 с делецией всего экзона 2 (рис. 7). Мутации приводят либо к блокаде проведения сигнала, либо к ослаблению или отсутствию связывания лиганда. Выделяют мутации с полной и частичной потерей функции рецептора. Мутации Q106R и R262Q встречаются чаще других. У 1 больного может быть или 1 гомозиготная мутация или сразу 2 (сочетанная гетерозиготность) [22].

Клиническая картина варьирует от полного до частичного гипогонадизма и зависит от типа мутации (с полной или частичной потерей функции), а также от наличия 1 или 2 мутаций у 1 больного. У больных, гомозиготных по частично инактивирующим мутациям гена *GnRH-R*, наблюдается частичный гипогонадизм [12, 50], а у больных с полностью инактивирующими мутациями гена *GnRH-R* в обоих аллелях — тяжелый гипогонадизм [4, 7, 52, 61, 62, 68], т. е. наблюдается корреляция генотип—фенотип, причем фенотип определяется главным образом *GnRH-R*-вариантом с менее выраженной потерей функции.

Обычно при мутациях гена рецептора ГнРГ реакция гонадотропинов в ходе ГнРГ-теста отсутствует или сильно ослаблена. В то же время иногда введение ГнРГ в ходе ГнРГ-теста может преодолеть частичную инактивацию рецепторов ГнРГ и иметь результатом нормальный ответ на ГнРГ с повышением содержания гонадотропинов. В таком контексте обнаружение мутаций гена *GnRH-R* может помочь лечению бесплодия у этих больных, так как они в большинстве случаев резистентны к импульсному введению ГнРГ [22]. Если у больных с

Таблица 6

**Моногенные формы изолированного ГГ**

| Форма | Наследование | Частота | Клиника | ГнРГ-тест | Механизм |
|---|---|---|---|---|---|
| KAL1 | X-сцепленно | 14% семейный, 11% спорадический | Разная степень ГГ и аносмии, изолированная | + | Нарушение миграции ГнРГ-нейронов |
| FGFR1 | Аутосомно-доминантно | 11% семейный, 9% спорадический | аносмия, другие пороки | + | |
| NELF | ? | ? | ГГ | + | |
| GPR54 | Аутосомно-рецессивно | 1—2% | ГГ (полный у мужчин, частичный у женщин) | + | Нарушение синтеза и секреции ГнРГ |
| GnRHR | Аутосомно-рецессивно | 40% семейный | Полный ГГ | - | Нарушение синтеза и секреции ЛГ и ФСГ |
| | | 16% спорадический | Частичный ГГ | - + | |
| βFSH | ? | Редко | Частичный гипогонадизм | + | Нарушение синтеза ФСГ |
| βLH | Аутосомно-доминантно | " | " " | + | Нарушение синтеза ЛГ |

Примечание. Плюс — тест положительный, минус — тест отрицательный.

частично инактивирующими мутациями гена *GnRH-R* повторное импульсное введение высоких доз ГнРГ может привести к некоторому ответу и индукции овуляции [12, 58], то пациенты с полностью инактивирующими мутациями гена *GnRH-R* не отвечают на лечение ГнРГ [31, 52], а только на введение гонадотропинов.

*Изолированная недостаточность ЛГ или ФСГ* характеризуется снижением или отсутствием одного из гонадотропинов при нормальной или повышенной концентрации другого.

ЛГ и ФСГ состоят из 2 субъединиц: α — общей для ФСГ, ЛГ, ХГЧ и ТТГ и β — специфичной для каждого из них. Мутаций гена α-субъединицы не найдено. Описаны единичные случаи инактивирующих мутаций генов *β LH* и *β FSH*.

*Мутации β-субъединицы ФСГ.* Ген β-субъединицы ФСГ (*FSHB*) расположен на 11p13 и состоит из 3 экзонов.

ФСГ у мужчин регулирует сперматогенез и созревание клеток Сертоли, у женщин — рост и развитие фолликулов в фолликулярную фазу цикла, а также синтез ими эстрогенов (действуя через ароматазу).

В настоящее время описаны 4 инактивирующие мутации гена *FSHB*, вызывающие гипогонадизм и азооспермию у мужчин [32, 34, 49] и задержку пубертата и бесплодие у женщин [29, 32, 38, 39] (табл. 4).

*Мутации β-субъединицы ЛГ.* Ген *LHB* расположен на 19q13.2. У мужчин ЛГ стимулирует синтез тестостерона в клетках Лейдига, у женщин — пролиферацию клеток гранулезы с образованием желтого тела в лютеиновую фазу цикла. Прогестерон, синтезируемый желтым телом ("гормон беременности"), ингибирует рост и развитие новых фолликулов, а также подготавливает эндометрий к внедрению яйцеклетки, снижая возбудимость миометрия и стимулируя рост децидуальной ткани в матке и альвеол в молочных железах.

Мутации гена β-субъединицы ЛГ (*LHB*) сопровождаются задержкой пубертата и нарушением сперматогенеза у мужчин и бесплодием у женщин [15, 33, 55, 66, 67] (табл. 5).

## Заключение

Генетически обусловленный врожденный изолированный ГГ очень гетерогенен (табл. 6). Молекулярная генетика совершила прорыв в понимании этиологии и патогенеза различных форм ИГГ. К настоящему времени открыто несколько генов, мутации которых приводят к развитию синдрома Кальмана (*KAL1, FGFR1*) и изолированного ГГ (*GPR54, GNRHR*). Это проливает свет на регуляцию функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и позволяет лучше понять физиологию полового созревания и репродукции человека и их нарушения.

ЛИТЕРАТУРА


1. *Albuisson J., Pecheux C., Carel J. C.* et al. // Hum. Mutat. — 2005. — Vol. 25, N 1. — P. 98—99.
2. *Antelli A., Bardazzi L., Balsamo A.* et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2006. —Vol. 155, N 2. — P. 201—205.
3. *Bedécarrats G. Y., Linher K. D., Janovick J. A.* et al. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2003. — Vol. 205. — P. 51—64.
4. *Beranova M., Oliveira L. M., Bedecarrats G. Y.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — Vol. 86. — P. 1580—1588.
5. *Bick D., Franco B., Sherins R. J.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326. — P. 1752—1755.
6. *Caron P., Chauvin S., Chrislin-Maitre S.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 990—996.
7. *Costa E. M., Bedecarrats G. Y., Mendonca B. B.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2680—2686.
8. *Davidson T., Murphy C.* // Arch.Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1997. — Vol. 123. — P. 591—594.
9. *de Roux N., Young J., Misrahi M.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 1597—1602.
10. *de Roux N., Young J., Brailly-Tabard S.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 567—572.
11. *de Roux N., Genin E., Carel J. C.* et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100. — P. 10972—10976.
12. *Dewailly D., Boucher A., Decanter C.* et al. // Fertil. and Steril. — 2002. — Vol. 77. — P. 1288—1291.
13. *Dode C., Levilliers J., Dupont J.-M.* et al. // Nat. Genet. — 2003. — Vol. 33. — P. 463—465.
14. *Dode C., Hardelin J.-P.* // Med. Sci. (Paris). — 2004. — Vol. 20, N 8—9. — P. 793—798.
15. *Furui K., Suganuma N., Tsukahara S.-I.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 107—113.
16. *Georgopoulos N. A., Pralong F. P., Seidman C. E.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 213—217.
17. *Guemas I., de Roux N., Chauvet G., Weill J.* // Abstracts 45-th ESPE Annual Meeting Paediatric Endocrinoloigy. — 2006. — P. 01—329.
18. *Hardelin J.-P., Levilliers J., del Castillo I.* et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 89. — P. 8190—8194.
19. *Iovane A., Aumas C., de Roux N.* // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 151. — P. U83—U88.
20. *Jansen C., Hendriks-Stegeman B. I., Jansen M.* // Horm. Res. — 2000. — Vol. 53. — P. 207—212.
21. *Karges B., Karges W., Mine M.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 1873—1879.
22. *Karges B., de Roux N.* // Endocr. Dev. — 2005. — Vol. 8. — P. 67—80.
23. *Kottler M. L., Chauvin S., Lahlou N.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3002—3008.
24. *Kramer P. R., Wray S.* // Genes Dev. — 2000. — Vol. 14, N 14. — P. 1824—1834.
25. *Kramer P. R., Wray S.* // Brain Res. Gene Expr. Patterns. — 2001. — Vol. 1, N 1. — P. 23—26.
26. *Lambe C., Bretones P., David M., de Roux N.* // Horm. Res. — 2005. — Vol. 64, Suppl. 1.
27. *Lanfranco F., Gromoll J., von Eckardstein S.* et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 153, N 6. — P. 845—852.
28. *Latronico A., Trarbach E., Costa E.* et al. // Horm. Res. — 2005. — Vol. 64. — Suppl. 1.
29. *Layman L. C., Lee E.-J., Peak D. B.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 607—611.
30. *Layman L. C., Cohen D. P., Jin M.* et al. // Nat. Genet. — 1998. — Vol. 18. — P. 14—15.
31. *Layman L. C., McDonough P. G., Cohen D. P.* et al. // Fertil. and Steril. — 2001. — Vol. 75. — P. 1148—1155.
32. *Layman L. C., Porto A. L., Xie J.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 3702—3707.
33. *Liao W. X., Roy A. C., Chan C.* et al. // Fertil. and Steril. — 1998. — Vol. 69. — P. 102—106.
34. *Lindstedt G., Nyström E., Matthews C.* et al. // Clin. Chem. Lab. Med. — 1998. — Vol. 36. — P. 663—665.
35. *Mason A. J., Hayflick J. S., Zoeller R. T.* et al. // Science. — 1996. — Vol. 234. — P. 1366—1371.
36. *Massin N., Pecheux C., Eloit C.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 2003—2008.
37. *Matsuo T., Okamoto S., Izumi Y.* et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143. — P. 783—787.
38. *Matthews C. H., Borgato S., Beck-Peccoz P.* et al. // Nat. Genet. — 1993. — Vol. 5. — P. 83—86.
39. *Matthews C., Chatterjee V. K.* // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 339. — P. 642.
40. *Maya-Nüñez G., Cuevas-Covarrubias S., Zenteno J. C.* et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1998. — Vol. 48. — P. 713—718.

41. *Maya-Nüñez G., Zenteno J. C., Ulloa-Aguirre A.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1650—1653.
42. *Meysing A., Kanasaki H., Bedecarrats G. Y.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 3189—3198.
43. *Miura K., Acierno J. S. Jr., Seminara S. B.* // Hum. Genet. — 2004. — Vol. 49, N 5. — P. 265—268.
44. *Muenke M., Schell U., Hehr A.* et al. // Nat. Genet. — 1994. — Vol. 8. — P. 269—274.
45. *Nagata K., Yamamoto T., Chikumi H.* et al. // Hum. Genet. — 2000. — Vol. 45. — P. 237—240.
46. *Oliveira L. M. B., Seminara S. B., Beranova M.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1532—1538.
47. *O'Neill M. J., Tridjaja B., Smith M. J.* et al. // Hum. Mutat. — 1998. — Vol. 11. — P. 340—342.
48. *Parenti G., Rizzolo M. G., Ghezzi M.* et al. // Am. J. Med. Genet. — 1995. — Vol. 57. — P. 476—478.
49. *Philip M., Arbelle J. E., Segev Y., Parvari R.* // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 1729—1732.
50. *Pitteloud N., Boepple P. A., DeCruz S.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2470—2475.
51. *Pitteloud N., Acierno J. S. Jr., Meysing A.* et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2006. —Vol. 103, N 16. — P. 6281—6286.
52. *Pralong F. P., Gomez F., Castillo E.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3811—3816.
53. *Quinton R., Duke V. M., de Zoysa P. A.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 3010—3017.
54. *Roscioli T., Flanagan S., Kumar P.* et al. // Am. J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 93. — P. 22—28.
55. *Roy A. C., Liao W. X., Chen Y.* et al. // Mol. Cell. Biochem. — 1996. — Vol. 165. — P. 151—153.
56. *Sato N., Katsumata N., Kagami M.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 1079—1088.
57. *Seminara S. B., Hayes F. J., Crowley W. F. Jr.* // Endocr. Rev. — 1998. — Vol. 19. — P. 521—539.
58. *Seminara S. B., Beranova M., Oliveira L. M.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 556—562.
59. *Seminara S. B., Messager S., Chatzidaki E. E.* et al. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 1614—1627.
60. *Semple R. K., Achermann J. C., Ellery J.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 3. — P. 1849—1855.
61. *Silveira L. F. G., Stewart P. M., Thomas M.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2973—2977.
62. *Soderlund D., Canto P., de la Chesnaye E.* et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2001. — Vol. 54. — P. 493—498.
63. *Soderlund D., Canto P., Mendez J. P.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2589—2592.
64. *Soskin S., Iovane A., Danner S.* et al. // Horm. Res. — 2005. — Vol. 64. — Suppl. 1.
65. *Trarbach E., Costa E., Versiani B.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 2785—2793.
66. *Valdes-Socin H., Salvi R., Daly A. F., Gaillard R. C.* et al. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 2619—2625.
67. *Weiss J., Axelrod L., Whitcomb R. W.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326. — P. 179—183.
68. *Wolczynski S., Laudanski P., Jarzabek K.* et al. // Steril. and Fertil. — 2003. — Vol. 79. — P. 442—444.
69. *Wray S.* // Chem. Senses. — 2002. — Vol. 27, N 6. — P. 569—572.

Поступила 15.05.07

## ♦ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



УДК 616-006.482-053.2-08-06:616.43

*Н. А. Мазеркина[1], С. К. Горелышев[1], А. Г. Меликян[1], О. Г. Желудкова[2], О. И. Щербенко[3], С. С. Озеров[1], В. Д. Тенедиева[1], И. Е. Трубина[1], Н. А. Стребкова[4], И. Д. Бородина[2]*

# ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С МЕДУЛЛОБЛАСТОМОЙ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

[1]ГУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН; [2]ГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава; [3]Российский научный центр рентгенорадиологии; [4]ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, Москва

*Обследованы 62 больных в возрасте от 6,5 года до 20 лет (медиана 13,4 года) через 4,2 года после окончания лечения медуллобластомы. Все пациенты получали краниоспинальное облучение в дозе 35 и 55 Гр на область задней черепной ямки. После лучевой терапии (ЛТ) 56 больных получали полихимиотерапию (ПХТ), 40 из них ПХТ проводили по протоколу М-2000 в поддерживающем или цикловом режиме.*

*У 37 (79%) из 47 детей была выявлена недостаточность гормона роста, у 19 (30%) из 62 — отставание в росте с диспропорционально коротким верхним сегментом тела. У 6 больных, получавших только ЛТ, не выявлено поражение щитовидной железы и гонад. У больных, получавших ЛТ и ПХТ, первичный гипотиреоз развился в 32 (57%) из 56 случаев, поражение гонад — у 19 из 20 девушек и у 12 из 24 юношей. У 5 детей отмечались клинические и гормональные признаки вторичной надпочечниковой недостаточности. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в целом по группе составила −1,7 SD (standart deviation, стандартное отклонение), в поясничном отделе позвоночника −2,4 SD, у 32 (55%) из 58 больных развился сколиоз позвоночника. У пациентов, получавших поддерживающую ПХТ по протоколу М-2000, отмечались более выраженное снижение массы тела, задержка роста и снижение МПКТ в позвоночнике, чем после цикловой ПХТ. Кроме того, после поддерживающей ПХТ чаще развивался первичный гипогонадизм, чем после цикловой ПХТ.*

Ключевые слова: *медуллобластома, эндокринные нарушения, рост, гипотиреоз, гипогонадизм, поддерживающая полихимиотерапия, цикловая полихимиотерапия*

*Sixty-two patients aged 6.5 to 20 years (median 13.4 years) were examined 4.2 years after termination of treatment for medulloblastoma. All the patients underwent craniospinal irradiation in a dose of 35 and 55 Gy to the area of the posterior cranial fossa. After radiotherapy (RT), 56 patients received polychemotherapy (PCT), in 40 patients of them PCT was performed by the M-2000 protocol in the maintenance and cycle modes.*

*Thirty-seven (79%) out of 47 children were found to have growth hormone deficiency; 19 out of the 62 patients had growth retardation with the unproportionally short upper segment of the body. No thyroid and gonadal lesions were revealed in 6 patients receiving RT alone. In patients having RT and PCT, primary hypothyroidism developed in 32 (57%) of the 56 cases; gonadal lesion did in 19 out of 20 females and 12 of 24 males. Five children were observed to have clinical and hormonal signs of secondary adrenal insuf-*